

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-136837

(43) 公開日 平成9年(1997)5月27日

(51) IntCl ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADQ		A 6 1 K 31/70	ADQ
// C 0 7 H 23/00			C 0 7 H 23/00	

審査請求 未請求 請求項の数15 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平8-318504

(22) 出願日 平成8年(1996)11月15日

(31) 優先権主張番号 9 5 1 3 5 1 2

(32) 優先日 1995年11月15日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 591032596

メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
ト ベシュレンクテル ハフツング
Merck Patent Gesell
schaft mit beschrae
nkter Haftung
ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム
シュタット フランクフルター シュトラ
ーセ 250

(74) 代理人 弁理士 葛和 清司 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシコバラミンの新規投与形態およびその胃酸中毒における使用

(57) 【要約】

【課題】 胃酸中毒の治療において役立つヒドロキシコバラミンの新規投与形態を提供する。

【解決手段】 ヒドロキシコバラミンが、中性食塩水溶液中で実質的に直ちに再溶解されるように酸性媒体中で凍結乾燥されてなる、胃酸中毒の治療のためのヒドロキシコバラミン含有新規薬剤組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ヒドロキシコバラミンが、中性食塩水溶液中で実質的に直ちに再溶解されるように酸性媒体中で凍結乾燥されることを特徴とする、凍結乾燥形態においてヒドロキシコバラミンを含有する新規薬剤組成物。

【請求項 2】 ヒドロキシコバラミンが、塩化ナトリウム溶液および特に生理食塩水に再溶解されることを特徴とする、請求項 1 に記載の凍結乾燥形態においてヒドロキシコバラミンを含有する新規薬剤組成物。

【請求項 3】 凍結乾燥製造物の初めの溶解のために使用される酸性媒体が、満足以保存され得る安定な溶液を得ることを可能にすることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の凍結乾燥形態においてヒドロキシコバラミンを含有する新規薬剤組成物。

【請求項 4】 ヒドロキシコバラミン溶液が、充填剤が添加されていてもよい酸性媒体中で製造され、その後使用の意図される容器内で凍結乾燥が行われることを特徴とする、請求項 1 に記載の凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物の製造方法。

【請求項 5】 溶解のための酸性媒体の pH が 3.5 ～ 5.5 の範囲であることを特徴とする、請求項 4 に記載の凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物の製造方法。

【請求項 6】 溶液の pH が 4.0 ～ 5.0 の範囲であることを特徴とする、請求項 4 および 5 に記載の凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物の製造方法。

【請求項 7】 酸性 pH がヒドロキシコバラミン溶液に、強い無機酸または有機酸、特に塩酸、硫酸または酢酸を計算量加えることによって得られることを特徴とする、請求項 4 ～ 6 に記載の凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物の製造方法。

【請求項 8】 アルギニン塩酸塩、ラクトース、グリシンまたは酢酸ナトリウムから選ばれる充填剤が、任意に水溶液に加えられることを特徴とする、請求項 4 ～ 7 に記載の凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物の製造方法。

【請求項 9】 有機酸のナトリウム塩からなる緩衝剤が任意に水溶液に加えられることを特徴とする、請求項 4 ～ 8 に記載の凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物の製造方法。

【請求項 10】 凍結乾燥される溶液中のヒドロキシコバラミンの濃度が、100ml につき 1 ～ 5 g の範囲であることを特徴とする、請求項 4 ～ 9 に記載の凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物の製造方法。

【請求項 11】 凍結乾燥される溶液中のヒドロキシコバラミンの濃度が、好ましくは 100ml につき 2 ～ 3 g であることを特徴とする、請求項 10 に記載の凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物の製造方法。

【請求項 12】 ヒドロキシコバラミンの水溶液をつくり、無機酸または有機酸、および適宜充填剤、および／または緩衝剤を調節して加えることによって pH を 3 か

ら 5 の範囲に合わせたり、凍結乾燥を行ったり、そしてさらに 20 ～ 150 ml の容量をもつ食塩水溶液のアンブルを製造することからなるヒドロキシコバラミンを基剤とする薬剤組成物の製造方法。

【請求項 13】 再溶解のために使用される食塩水溶液は、塩化ナトリウム溶液であり、特に純水 1000 に対して 9 の血漿に等張な溶液である請求項 12 に記載のヒドロキシコバラミンを基剤とする薬剤組成物の製造方法。

【請求項 14】 一方で、ヒドロキシコバラミンを 1 ～ 5 g 含む請求項 4 ～ 11 により得られる凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物のバイアル、および他方で、ヒドロキシコバラミンを再溶解せしめる食塩水溶液 20 ～ 150 ml を含むアンブルからなる胃酸中毒の治療のための初期の救急キット。

【請求項 15】 請求項 1 に記載のヒドロキシコバラミン水溶液の再構成された内容物を、経静脈的に投与することにある、急性または慢性胃酸中毒の治療のための請求項 14 に記載のヒドロキシコバラミンを基剤とする初期の救急キットの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、薬剤分野、およびより特に臨床化学の分野に関する。

【0002】

【従来の技術】胃酸中毒の致死的效果と闘う薬物は既に公知である。

【0003】注射液の形態で提供される KEROCYANOR (登録商標) は、エデチン酸のニコバルト塩である。エデチン酸のニコバルト塩は、コバルトエデテート・ニコバルト^{II}にイオン化し；コバルト^{II}イオンは二つのシアニド・イオンと結合し；さらにニコバルト塩はゆっくりイオン化し、一般的に二つのシアニド・イオンと結合する別のコバルト^{II}イオンを生成する。シアニド・コバルト錯体は非常に安定であり、尿から除かれる。

【0004】この医薬品の欠点は、程度の高い毒性を示し、多くの望ましくない効果をおよぼすそれ自体イオン化した形態で存在することである。

【0005】胃酸による中毒と闘ったり、慢性的の過シアン発生症を診断するために、ヒドロキシコバラミン溶液を使用することは既に提案されていた (仏国特許、2,153,156)。

【0006】この先行特許において、使用はナトリウムチオスルフェートと一緒にされたすっきりできあがったヒドロキシコバラミン組成物についてなされた。これらの組成物は急性治療には静脈投与、そして慢性治療には筋肉内投与が意図された。

【0007】そこで記載されている用量は、30,000 μg にもなる極めて高いヒドロキシコバラミンの用量を投与する可能性を与えている。これら抗シアニドキッ

トは、従ってかなりの量のヒドロキシコバラミンを要求した。さらに、ナトリウムチオスルフェートとの組み合わせは、系全体に十分な安定性を与えず、ナトリウムチオスルフェートは特に還元性で且つアルカリ性の物質である。

【0008】胃酸中毒の治療のための $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ とヒドロキシコバラミンの組み合わせも公知である（“ケミカルアブストラクト”64巻、1966、コラム14849、a-d）。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、前記の従来技術における欠点のない、胃酸中毒の治療において役立つヒドロキシコバラミンの新規投与形態を発見することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】本発明は、食塩水溶液、好ましくは生理食塩水溶液に使用時再溶解される凍結乾燥形態のヒドロキシコバラミンを有する新規医薬組成物を提供することにより従来の問題点を克服することを可能にする。

【0011】生理食塩水溶液は、酸化されず、および還元されず、アルカリ性でないから中性であるので安定であるという利点を持ち、さらに凍結乾燥製造物を実際にすぐ溶かす。

【0012】これらの性質は、ヒドロキシコバラミン安定性の範囲が比較的せまいので重要であり、アルカリ溶液、還元溶液および酸化溶液はヒドロキシコバラミンを分解し、その性質を失わせる。

【0013】凍結乾燥形態は数多くの利点を有し、弱酸性の媒体中でなされると実質的にすぐ再溶解するのみならず無期限の保存を可能にする。

【0014】ヒドロキシコバラミンは当然アルカリ性pHを有しているが、ヒドロキシコバラミンの安定性は酸性pHの方がよい。

【0015】種々の局方のモノグラフ“ヒドロキシコバラミン注射剤”のみならず文献学的情報は、ヒドロキシコバラミン溶液が特に保護物質（アミノ酸）の添加により安定化されることを示している。

【0016】すべての場合において、pHは3.5～5の値に設定されるが、ヒドロキシコバラミン塩基溶液は9に近いpHを有する。

【0017】本発明は、したがって安定な凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物が若干酸性、好ましくは3.5から5.5の間である水溶液から出発して凍結乾燥を行うことによって得られる。最適pH領域は4.0から5.0の範囲である。

【0018】酸性pHは、ヒドロキシコバラミン溶液に、例えば、塩酸、硫酸または酢酸等の強無機酸または強有機酸を計算量加えることによって得られる。

1) ヒドロキシコバラミン溶液のpHを合わせた処方物

a) ヒドロキシコバラミン塩基

0.250g

【0019】ヒドロキシコバラミン塩基溶液を塩酸で酸性にすることが分子の活性点をふさがないか、および活性点が $\text{OH}^- \leftrightarrow \text{CN}^-$ 交換力を保持しているかを調べる必要であった。

【0020】シアン化試験が行われ、導入されたすべてのシアニドイオンはくつつくことを示した。

【0021】凍結乾燥をするためには、水溶液に例えばアルギニン塩酸塩、ラクトース、グリシンまたは酢酸ナトリウム等の中性不活性物質を加えることが必要である。

【0022】例えば有機酸のナトリウム塩のような緩衝剤もヒドロキシコバラミン水溶液に加えられる。

【0023】本発明の好ましい態様によれば、凍結乾燥される溶液は塩酸のみを含有し、この場合、凍結乾燥丸薬は完全に均一である。

【0024】酸性媒体中での凍結乾燥は分解を防ぎ、結果としてより純粋で、より安定な製造物を与える。

【0025】凍結乾燥される溶液中のヒドロキシコバラミンの濃度は、100mlにつき1.0～5.0g、好ましくは2.0～3.0gの範囲である。

【0026】本発明は、またヒドロキシコバラミンの水溶液をつくり、無機酸または有機酸、および適宜充填剤、および/または緩衝剤を調節して加えることによってpHを3から5の範囲に合わせたり、それから凍結乾燥を行ったり、そしてさらに20～150mlの容量をもつ食塩水溶液のアンブルを製造することからなるヒドロキシコバラミンを基剤とする薬剤組成物の製造方法を含む。再溶解のために使用される食塩水溶液は、好ましくは塩化ナトリウム溶液であり、特に純水1000に対して9の血漿に等張な溶液である。

【0027】本発明の主題は、一方で、ヒドロキシコバラミンを1.0～5.0gのヒドロキシコバラミンを含む凍結乾燥製造物のバイアル、およびヒドロキシコバラミンを再溶解せしめる食塩水溶液20～150mlを含むアンブルからなる胃酸中毒の治療のための初期救急キットでもある。

【0028】これらのキットは、完全な安定性を示し、従って長期間医薬棚で保存できる。

【0029】本発明の主題はまた、ヒドロキシコバラミン水溶液の再構成された内容物を、経静脈的に投与することにある、急性または慢性胃酸中毒の治療のためのヒドロキシコバラミンを基剤とするキットの使用でもある。

【0030】

【実施例】

実施例1

各組成物

5

6

酢酸ナトリウム	0.540 g 緩衝剤
	pH=4.6
酢酸	0.240 g
注射用水 適量	10.000 ml
b) ヒドロキシコバラミン塩基	0.250 g
酢酸ナトリウム	0.188 g
塩化ナトリウム	0.041 g
酢酸	0.041 g
注射用水 適量	10.000 ml
c) ヒドロキシコバラミン塩基	0.250 g
塩酸 0.1 N 適量	pH=4.0
注射用水 適量	10.000 ml
d) ヒドロキシコバラミン塩基	0.250 g
塩酸 0.1 N 適量	pH=5.0
注射用水 適量	10.000 ml
e) ヒドロキシコバラミン塩基	0.250 g
酢酸ナトリウム	0.166 g
塩化ナトリウム	0.041 g
酢酸 適量	pH=4.0
注射用水 適量	10.000 ml

【0031】

2) 保護物質を含むヒドロキシコバラミン溶液の処方物

f) ヒドロキシコバラミン塩基	0.250 g
アルギニン塩酸塩	0.010 g
注射用水 適量	10.000 ml
g) ヒドロキシコバラミン塩基	0.250 g
ラクトース	0.033 g
注射用水 適量	10.000 ml
h) ヒドロキシコバラミン塩基	0.250 g
グリシン	0.033 g
注射用水 適量	10.000 ml

溶液 f)、g) および h) は、二つに分けられ、各半分が酸性にされた。i) 前記処方がくりかえされるが、ヒ

ドロキシコバラミン塩基
塩酸 0.1 N 適量
注射用水 適量

ドロキシコバラミン 2.5 g を含む 250 ml 灌流バイアルでくりかえされる。

2.5 g
pH=4.0
100.0 ml

【0032】実施例2

生理食塩水中の凍結乾燥製造物の溶解度

1) 方法

凍結乾燥製造物 (約 2.5 g) を含むバイアルに生理食塩水 125 ml を加える。バイアルを正確に 30 秒激しく振る。溶液を直ちに 0.45 μm の孔と 47 mm の直径 (SARTORIUS ref.11106) をもつセルロースアセテート膜でろ過する。膜を通してから (底の面を吸着フィルター紙の上に置く)、そこに存在する粒子を顕微鏡で確かめる。また、溶解が完全であることを検査するためにバイアルの壁を確かめる。それから集められた粒子をもつフィルターを HPLC 分析に使用される移動相 25.0 ml を含むビーカーに入れる。フィルターをすばやく浸けて、存在する粒子を脱着するか、溶解するために攪

拌する。得られる溶液を HPLC 用に注入する。

【0033】2) 実施試験

二つの試験が行われ、

- 1 バイアルの凍結乾燥製造物 + 実験室の温度 (21 °C) で保存された生理食塩水 125 ml
- 1 バイアルの凍結乾燥製造物 + 使用前冷蔵庫 (+5 °C) で保存された生理食塩水 125 ml。

【0034】3) 結果

空のバイアルを眼で確かめることが、試験された二つの温度条件に対してバイアルの壁に溶解していない粒子は存在しないことを観察せしめる。膜の顕微鏡観察は、いくつかの無色結晶および一つまたは二つのピンク色の結晶を見ることを可能にする。結果は二つの温度条件で似ている。フィルター (残渣をできるだけ集めて) を浸け

るのに使われた溶液のHPLC分析は、見いだされたヒドロキシコバラミンの量はバイアル中に存在する量のせいぜい0.03%を表わすことを示す。結果は二つの保管条件で似ている。このパーセンテージは、事実フィルターに浸み込んでいる溶液でもたらされた溶解ヒドロキシコバラミンおよび多分不溶のヒドロキシコバラミンを含んでいる。

【0035】実施例3

注入の継続している間の再構成後の溶液の安定性

1) 操作条件

a) 溶液の生成

・ 実験室温度と光にさらした試験

ヒドロキシコバラミン2.5gを含む凍結乾燥製造物のバイアルを開ける。純水中1000に対して9の塩化ナトリウム溶液125mlを加える。30秒間手で激しく振る。メスピペットを用いて、得られた溶液5.0mlを100mlのメスフラスコに入れる。クロマトグラフィーに使用される移動相に必要な容量にする。この溶液をすぐにHPLC(時間ゼロ(T0)での分析)のために注入する。再構成された溶液を含むバイアルを、日光と室温(20~22°C)のもと、実験室の窓の前の棚の上に置く。実験室はまたネオン形ランプで照明されている。再構成された溶液を上記条件の下、2時間、4時間、6時間および8時間保管してから、バイアルからサンプルを集め、サンプルを時間T0での最初の分析で示されたように直ちにHPLCで分析する。

【0036】・ 366nmのUVランプにさらした試験

実験室温度と光にさらした試験で示された手法を行い、再構成された溶液を366nmのUVランプの下で保管する。時間T0および366nmのUVの下1時間、3時間および5時間保管した後、サンプルを集める。

【0037】b) クロマトグラフィー分析

未変化ヒドロキシコバラミンのピーク面積および時間ゼロおよび保管後の再構成された溶液中の関連物質の量をHPLCによって決める。

【0038】1) 結果

凍結乾燥製造物(1000に対して9のNaCl溶液125mlと一緒にしたヒドロキシコバラミン塩基約2.

5g)のバイアルの再構成後に得られるヒドロキシコバラミン溶液を種々の保管時間経過後集められたサンプルについて行われたHPLC分析の詳細な結果を示す。

・ 表1: 大気中での実験室温度と光の条件下に保管された再構成溶液について。

・ 表2: 366nmのUVランプの下での再構成溶液について。

【0039】再構成溶液で測定された関連物質の量の絶対値は完全に正確というわけではない。それは正確な最終容量125mlに対して計算される。しかし、それは同じ溶液の全保管期間で似ている。ヒドロキシコバラミン溶液の安定性を評価するために、以下のことを考慮すべきである。

・ 時間T0で同じ溶液について測定されたヒドロキシコバラミンのピーク面積と比較された各保管時間で測定されたヒドロキシコバラミンのピーク面積の変化;

・ 時間T0で同じ溶液について測定された関連物質の量と比較された各保管中に測定された関連物質の量の变化。

【0040】保管中に見られる未変化ヒドロキシコバラミン量の変化: 8時間実験室の温度と光の条件下に再構成溶液を保管した後、および5時間366nmのUVランプの下で保存した後、なんら有意な減少が時間T0で再構成溶液について行われた分析と比較したヒドロキシコバラミンのピーク面積において観察されない。ヒドロキシコバラミン含量の減少があるとしても、減少は低く、分析方法の精度内でHPLCにより検出されるほどではない。

【0041】保管中のヒドロキシコバラミン関連物質質量の変化: ヒドロキシコバラミン関連物質質量の増加は、8時間大気中での実験室温度と光の条件下に保管した後、および5時間366nmのUVランプの下で保管した後、非常に限られていて、約1パーセントである。

【0042】

【表1】

表1

再構成物の日光照射後のヒドロキシコバラミンおよび関連物質の試験

9			10				
RT	RRT	コントロール	T0	T 2H	T 4H	T 6H	T 8H
100%							
9.108	0.45	57616	58786	59985	54130	38406	59531
10.883	0.54	66134	64167	69257	63020	68001	70589
11.882	0.59	23607	37327	49821	38212	46438	48820
13.735	0.68	20859	14089	20064	10884	16572	17123
16.388	0.82	16894	20932	29809	22837	NI	25952
17.725	0.88	179243	220728	224772	243506	299941	276644
20.052	1.00	18379040	18341948	18863300	17675508	18279040	18168326
26.043	1.30	29265	49659	30579	50000	61549	45724
38.49	1.92	9212	151908	215684	205421	194838	190731
53.145	2.65			26971	27447	22015	41413
計(sum Ai)		402830	617596	726942	715456	767760	772527
コントロール パッチ		TW	61.65	mg	T% BOC	100.8	
57917		c	1.022	mg/ml	B%	17.8	
コントロール 5%		A =	930847		T% as such	82.8576	
RRT			T 0	T 2H	T 4H	T 6H	T 8H
AM (g)			2.656	2.656	2.656	2.656	2.656
0.45		0.32	0.32	0.33	0.30	0.32	0.33
0.54		0.36	0.35	0.38	0.35	0.37	0.39
0.59		0.13	0.20	0.27	0.21	0.25	0.25
0.68		0.11	0.08	0.11	0.06	0.09	0.09
0.82		0.09	0.11	0.16	0.13	*	0.14
0.88		0.98	1.21	1.23	1.34	1.65	1.52
1.00							
1.30		0.16	0.27	0.17	0.27	0.34	0.25
1.92		0.05	0.83	1.18	1.13	1.07	1.05
2.65		0.00	0.00	0.15	0.15	0.12	0.25
関連物質 (%):		2.21	3.39	3.99	3.93	4.21	4.24
T0に対する%ヒドロキ ソコバラミン			100.0%	102.0%	96.4%	99.7%	99.1%
NI: 積算せず							
・RRT 0.88のピークを考慮して							

【0043】

【表2】

表2

再構成物の366nmUVランプ照射後のヒドロキシコバラミンおよび関連物質の試験

11			12			
RT	RRT	コントロール	T 0	T 1H	T 3H	T 5H
100%						
9.423	0.43	58375	61403	57524	59669	61494
11.38	0.52	62877	71503	66314	69342	69934
12.423	0.57	29963	47572	46343	42826	34806
14.49	0.67	24104	23374	18195	12293	9748
17.425	0.80	27503	27183	39478	38154	42460
18.797	0.87	172368	220359	207299	233187	275029
21.715	1.00	18203892	18167878	17583928	18236596	18135166
28.758	1.32	25323	28171	76643	32907	72284
43.808	2.02	7027	179220	212275	207668	212788
60.277	2.78			24889	36611	52788
計(sum Ai)		407540	658785	748960	732657	831331
コントロール パッチ	TW	61.65	mg	T% such	100.8	
57917	c	1.022	mg/ml	H%	17.8	
コントロール 5%	8~	951271		T% as such	82.8576	
	RRT	コントロール	T 0	T 1H	T 3H	T 5H
100%						
		MM (g)	2.656	2.656	2.656	2.656
	0.43	0.31	0.33	0.31	0.32	0.33
	0.52	0.34	0.38	0.36	0.37	0.38
	0.57	0.16	0.26	0.25	0.23	0.19
	0.67	0.13	0.13	0.10	0.07	0.05
	0.80	0.15	0.15	0.21	0.20	0.23
	0.87	0.93	1.18	1.11	1.25	1.48
	1.00					
	1.32	0.14	0.15	0.41	0.18	0.39
	2.02	0.04	0.96	1.14	1.12	1.14
	2.78	0.00	0.00	0.13	0.20	0.28
関連物質 (%) :		2.19	3.54	4.02	3.93	4.46
T0に対する%ヒドロキシコバラミン			100.0%	97.3%	100.4%	99.8%

【0044】3) 結論

本研究の結果は、投与のために選ばれた1000に対して9の塩化ナトリウム水溶液で再構成された凍結乾燥ヒドロキシコバラミン製造物がゆっくりした注入によって凍結乾燥製造物のバイアルを投与するために必要な時間

を実質的にみたとす間、十分安定であることを示している。366nmのUVランプの下で行われた保管試験は、光の因子が注入による製造物の投与のために必要な間、ヒドロキシコバラミン溶液の保管に対してそれほど厳密な要素ではないことを確かめている。

フロントページの続き

(71)出願人 591032596

Frankfurter Str. 250,
D-64293 Darmstadt, Fed
eral Republic of Ge
rmany

(72)発明者 ジェラルド・ブショール

ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム
シュタット フランクフルター シュトラ
ーセ 250

(72)発明者 イヴ・ボノム

ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム
シュタット フランクフルター シュトラ
ーセ 250

(72)発明者 マリーニロール・プレーン

ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム
シュタット フランクフルター シュトラ
ーセ 250

(72)発明者 ミシェル・デュラン

ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム
シュタット フランクフルター シュトラ
ーセ 250